

# 当院における基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の検出状況 ～2005 年から 2014 年について～

市立室蘭総合病院 臨床検査科

野 作 信 幸

市立室蘭総合病院 薬局

木 村 朝 基 吉 嶋 邦 晃

市立室蘭総合病院 感染防止対策室

荒 木 大 輔 宮 尾 則 臣

## 要 旨

2005 年 1 月から 2014 年 12 月までの 10 年間に各診療科から提出された検査材料より分離された *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* の 4 菌種について基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase : ESBL) 産生菌と判定した 1,060 例を対象として検出状況を各年毎の症例数と菌種別の症例数を調べ、この例数から ESBL 産生菌の割合を算出して分離菌の経年的な傾向について後方視的に調査を行った。2005 年に検出された ESBL 産生菌は 74 例あり、*P. mirabilis* が 44 例、*E. coli* が 28 例と 2 菌種で 97% を占めていた。その後、全症例数は 2006 年および 2009 年で前年と比較して減少していたものの、2013 年まで増加する傾向にあり 2014 年は僅かな減少を示した。*K. pneumoniae* では 2010 年より分離件数が著しく増加しており、便から 34 件と多数の分離を認め、次いで痰 8 件、尿 6 件の順であった。この分離頻度の傾向は 2014 年まで続いていた。ESBL 産生菌の入院時持込み症例が近年に増加していた。これは市中での ESBL 産生菌の増加が起因していることが示唆される。

## キーワード

基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase : ESBL) 産生菌、検出率、感染対策

## 諸 言

基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase : ESBL) 産生菌は、第三世代セファロスポリン系薬やモノバクタム薬を分解する能力を獲得した、 $\beta$ -ラクタマーゼを産生するグラム陰性桿菌の総称である。ESBL 遺伝子はプラスミド上に存在し、菌種間を超えて伝播しやすい性質を保有している。その為、多くの薬剤に耐性がみられ感染症治療において使用する選択薬剤の範囲が少なく問題となっている。日本国内における ESBL 産生菌は、1995 年に初めて報告され、2000 年以降急増している<sup>1)</sup>。

また、検出率が地域毎や菌種毎に異なっていると報告されており、院内アウトブレイク事例や、地域内の伝播報告もあることから、その分布状況を把握することは感染症診療や感染管理上、有益である<sup>2)</sup>。

当院においても 2001 年頃より臨床検体から散発的に分離されるようになり、次第に検出数が増加して院内感

染対策上、問題となる耐性菌として重要視している。

今回、当院における ESBL 産生菌の検出状況をまとめ、後方視的に調査して分離菌の経年的な傾向について検討した。

## 対象・方法

2005 年 1 月から 2014 年 12 月までの 10 年間に各診療科から提出された検査材料より分離された *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* の 4 菌種について、ESBL 産生菌と判定した 1,060 例を対象として各年毎の症例数と菌種別の症例数を調べ、この例数から ESBL 産生菌の割合を算出して年次推移を検討した。今回検討した 4 菌種の中の ESBL 産生菌の割合を ESBL 産生菌率として ESBL 産生菌症例数を各菌種で除して百分率で求めた。また、検査材料別の ESBL 産生菌の分離数および診療科別の分離状況についても調べた。さらに、入院時の持込み症例については「入院後、48 時間以内に検出された症例」と定義し、

症例数を調査した。

尚、患者重複例および同一検査材料からの分離症例については、各年単位で除外して集計した。

菌名同定は当科微生物検査係にて日常業務で使用している全自動分析装置 MicroScan WalkAway 40si（シーメンス社製）により得られた検査結果を使用した。また、同定確率の低い場合には必要に応じて追加確認に同定キット EB-20（日水）を用いた。ESBL 産生菌の判定は、Clinical Laboratory and Standards Institute で推奨しているディスク法（KB ディスク）の判定基準<sup>3)</sup>により確認試験を行った。

## 結 果

### 1. ESBL 産生菌の検出状況

2005 年 1 月から 2014 年 12 月までの 10 年間に分離された ESBL 産生菌は *Escherichia coli* 472 例、*Klebsiella pneumoniae* 243 例、*Klebsiella oxytoca* 18 例、*Proteus mirabilis* 327 例であった。各年毎の ESBL 産生菌について年別例数（図 1、積上げ棒グラフ）と菌種別例数（図 1、折れ線グラフ）を示した。検出された症例数は 2005 年で 74 例あり、その内訳は *P. mirabilis* が 44 例、*E. coli* が 28 例と 2 菌種で 97% を占めていた。その後、ESBL 産生菌の全症例数は 2006 年および 2009 年で前年と比較して減少していたものの、2013 年まで増加する傾向にあり 2014 年は僅かな減少を示した。2010 年より検出菌の占める割合に変化を認め、特に *K. pneumoniae* が 50 例と検出例数が顕著に増加し、*E. coli* を上回る検出例数であった。この年 *E. coli* は 40 例であり毎年増加を続けており、

2014 年には 94 例となった。一方、*P. mirabilis* は 2005 年から 2009 年まで全体の半数以上の検出例数であったが、2008 年に僅かに減少し、2009 年からその傾向は次第に明確になっており、2014 年には 6 例までに減少した。*K. oxytoca* については 2005 年から 2012 年まで毎年 0~3 例の検出であり 2013 年は 8 例認めたが、2014 年は 2 例で再び減少していた。

### 2. 各菌種の ESBL 産生菌の割合

ESBL 産生菌率は、*E. coli* では 2005 年から 2009 年までは毎年 6.0% 程度（3.8~6.6%）で推移していたが、2010 年より緩やかな上昇傾向を認め 2014 年は 14.8% までに達していた。*K. pneumoniae* では、2005 年から 2009 年までの割合は 0.0~2.9% と低くかったが、2010 年以降で上昇しており、それ以降は 20% を超えていた。*K. oxytoca* の分離は年間の全症例数が最も少ない 2006 年で 32 例、最多は 2013 年の 67 例であり、他の菌種より症例数は少なかった。ESBL 産生菌率は 2005 年から 2010 年までは 0.0~2.8% であり、2011 年 5.3% から 2013 年 11.9% まで上昇していたものの、2014 年 3.2% まで低下した。*P. mirabilis* では 2005 年の ESBL 産生菌率は既に 48.4% であり、2008 年には 66.7% まで上昇したが、2009 年から低下して 2014 年 14.0% であった。また、2013 年と 2014 年を比較した時に *E. coli* を除く 3 菌種で ESBL 産生菌率は減少していた（表）。

### 3. 検査材料別の ESBL 産生菌の分離件数

*E. coli* では尿と便からの分離件数は 2005 年から 2010

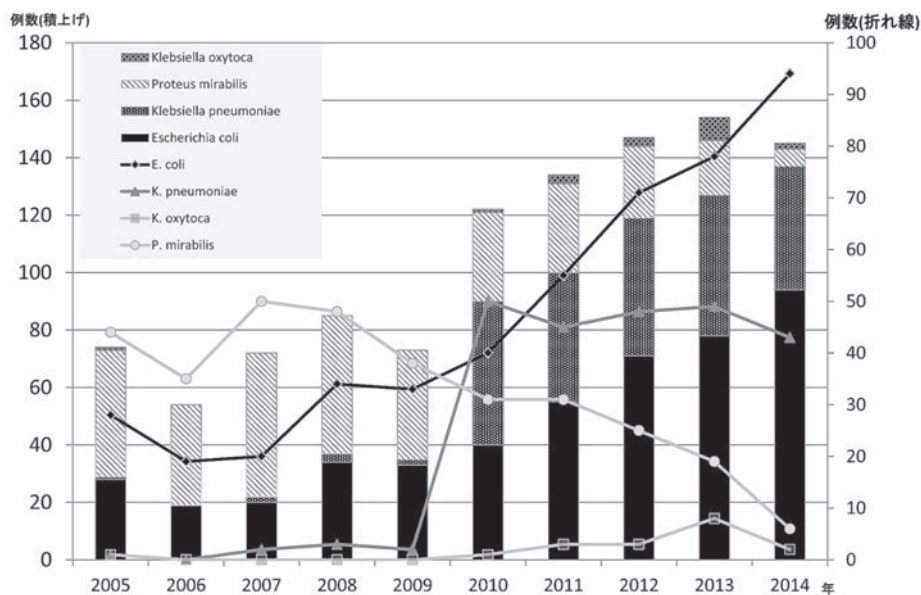


図 1 ESBL 産生菌の例数

積上げ棒グラフは各菌種の合計例数を年次別に示した。

折れ線グラフは菌種毎に例数を年次別に示した。

表 ESBL 産生菌の割合(%)

年	<i>E.coli</i>		<i>K.pneumoniae</i>		<i>K.oxytoca</i>		<i>P.mirabilis</i>	
	ESBL/全数	%	ESBL/全数	%	ESBL/全数	%	ESBL/全数	%
2005	28/469	6.0	1/130	0.8	1/36	2.8	44/91	48.4
2006	19/495	3.8	0/106	0.0	0/32	0.0	35/68	51.5
2007	20/449	4.5	2/134	1.5	0/50	0.0	50/83	60.2
2008	34/495	6.9	3/102	2.9	0/42	0.0	48/72	66.7
2009	33/500	6.6	2/132	1.5	0/61	0.0	38/64	59.4
2010	40/530	7.5	50/200	25.0	1/53	1.9	31/58	53.4
2011	55/546	10.1	45/201	22.4	3/57	5.3	31/69	44.9
2012	71/569	12.5	48/171	28.1	3/47	6.4	25/55	45.5
2013	78/582	13.4	49/178	27.8	8/67	11.9	19/58	32.8
2014	94/536	14.8	43/206	20.9	2/62	3.2	6/43	14.0

年までの間で毎年8～19件で同程度認められていた。しかし、2011年には尿25件で便の18件を超えており、その後も尿からの分離は2012年で39件、2013年で41件、2014年には53件までに増加していた。一方、2010年からの便と痰については増減の変動は少なく、ほぼ一定の分離件数であった。*K. pneumoniae*では2010年より分離件数が著しく増加しており、便より34件と多数分離され、次いで痰8件、尿6件の順であった。これは2014年

まで続いていた。*K. oxytoca*は毎年それぞれの検査材料で0～1件の分離であったが、2013年では尿より5件と多く分離されていた。*P. mirabilis*は2005年から2013年まで尿からの分離が最も多く、次に痰、便の順となっており、2014年では尿2件、便0件、痰3件と各材料ともに分離件数は激減していた(図2)。

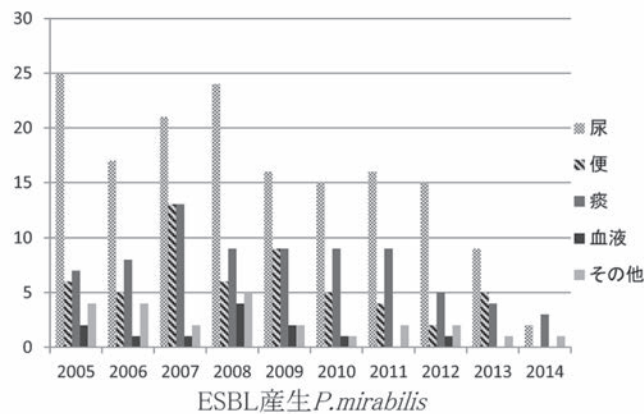
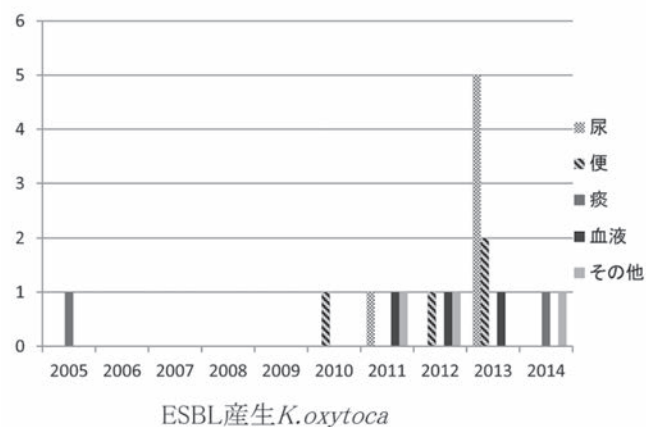
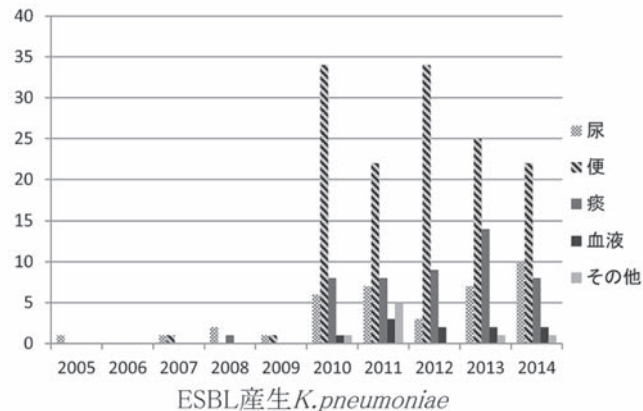
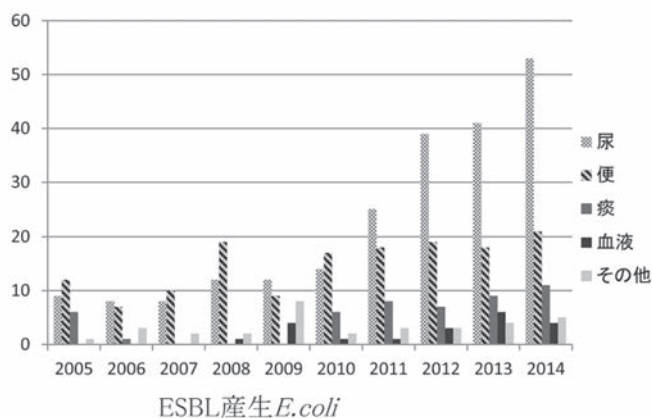


図2 検査材料別のESBL産生菌の分離件数 (2005～2014年)



#### 4. 診療科別のESBL産生菌の分離状況

*E. coli* は、2005年は28件で小児科の分離件数が11件と最も多かった。2007年には複数の診療科で分離されており、特に脳神経外科における分離件数は2010年17件から2014年42件まで毎年増加する傾向にあった。*K. pneumoniae* については2010年50件中、脳神経外科が45件と多数を占めており2014年まで分離される割合は同様の傾向にあった。*K. oxytoca* は消化器内科で2011年に2件、2012年に3件分離していた。2013年には脳神経外科で5件あり、この年が10年間で最も多かった。*P. mirabilis* は2005年に44件あり、精神科8件(18.1%)、脳神経外科16件(36.4%)であり、2つの診療科で約半数を分離していた。特に精神科からの分離件数を見ると2005年の8件から毎年緩やかに増加していき、2010年には21件の分離件数となったが、これをピークにその後2013年には3件まで減少していた。また、2014年には脳神経外科で分離件数0件となっていた(図3)。

#### 5. ESBL産生菌の持込み症例

ESBL産生菌の持込み症例全例と*E. coli*の例数を図4に示した。2005年から2010年まで全例では各年6例前後で推移していた。2011年は10例、2014年には19例

あり、その内*E. coli*は13例(68.4%)で持込み症例は近年に増加する傾向にあった。

### 考 察

ESBL産生遺伝子はプラスミド性で、その基質特異性の違いから主にSHV型、TEM型、CTX-M型に分けられ、特にCTX-M型は日本で多く報告されている<sup>4,5)</sup>。ESBLは過去、英国、欧米、韓国ではTEM、SHV型が多い傾向にあったが、現在ではCTX-M型が増加し、世界的流行となっている。国内でも1995年以降、*E. coli*や*K. pneumoniae*を中心にCTX-M型が各地から報告されている。CTX-M型は環境や家畜、ヒトまで広く分布し、院内だけでなく市中からも分離されている<sup>6)</sup>。

当院において松田ら<sup>7)</sup>は2002年に骨髓異型性症候群の患者の尿よりESBL産生の*P. mirabilis*を分離、遺伝子学的にCTX-M2型であった事例を報告している。更に2005年9月には小児科病棟で患者7名の便よりESBL産生の*E. coli*が相次ぎ検出されて院内感染を疑い、PCR法による解析でCTX-M9型と判定された事例を経験している。石井ら<sup>8)</sup>は、わが国ではCTX-M型に属するESBLが多く検出されているが、産生菌種として多いのは*E. coli*および*P. mirabilis*であり、諸外国で

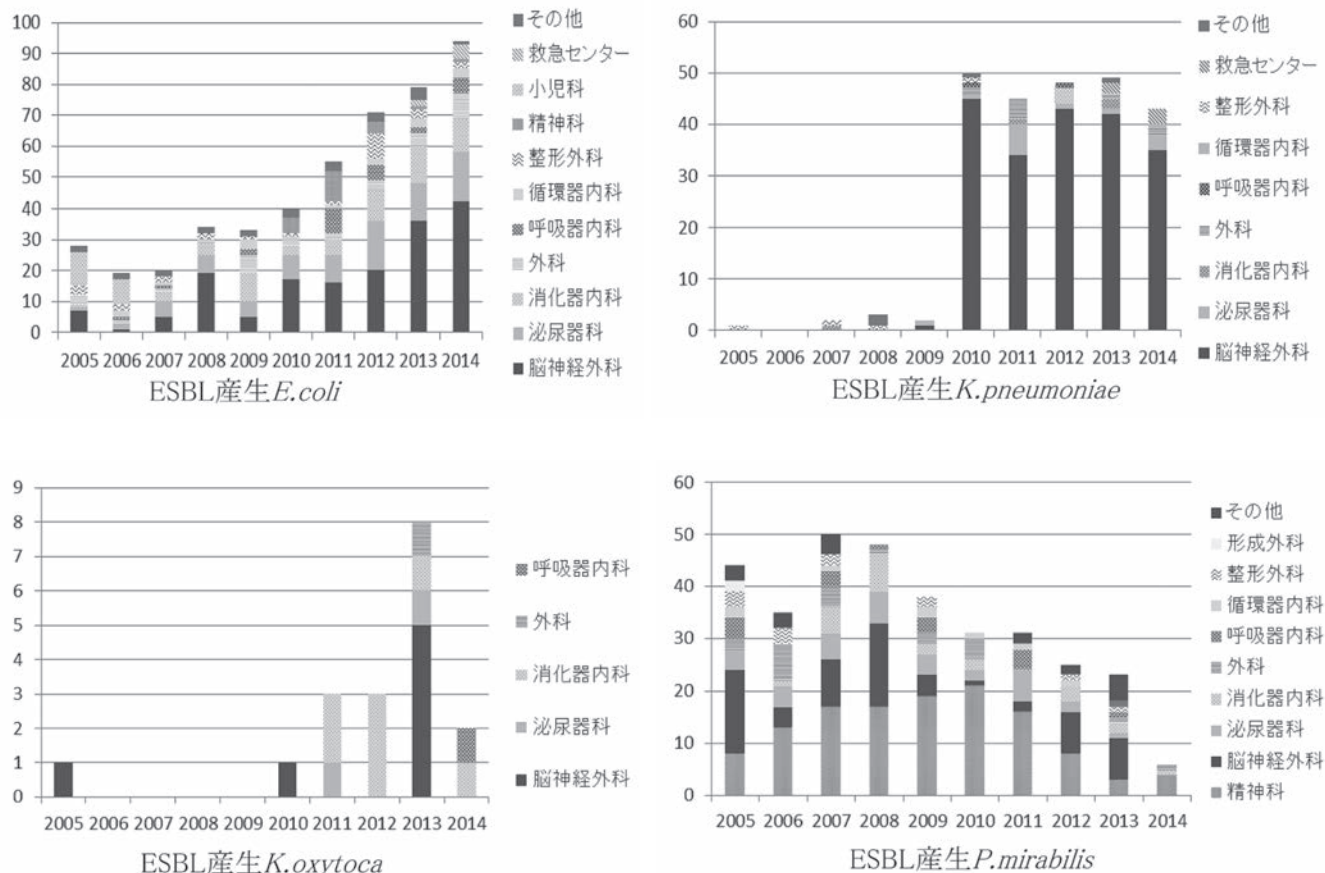


図3 診療科別のESBL産生菌の分離件数(2005~2014年)

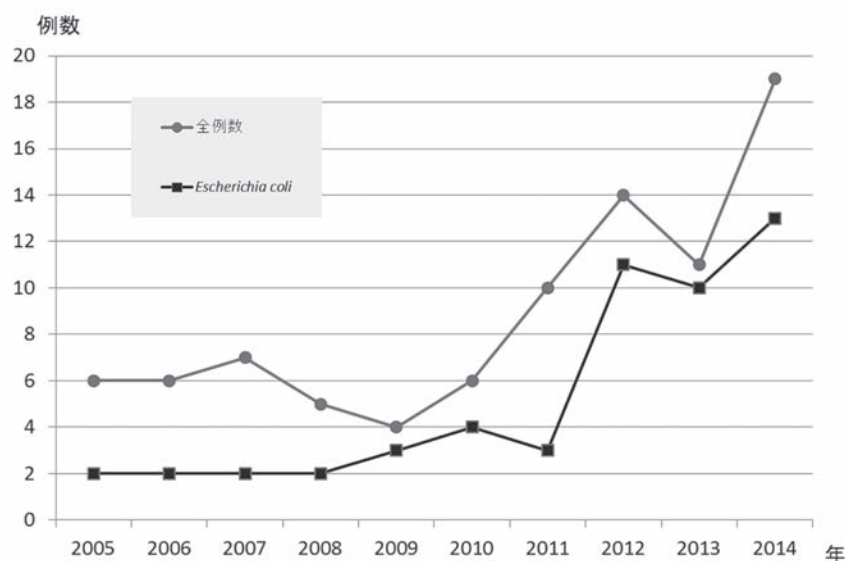


図4 ESBL 産生菌の持込み症例数  
全例数は4菌種の合計で *Escherichia coli* と比較した。

ESBL 産生株が多いとされている *K. pneumoniae* は少ないと述べている。

当院においては2005年から2009年までは *P. mirabilis* と *E. coli* が多く認められ、この報告と一致していた。しかし、2010年より *K. pneumoniae* が脳神経外科で検出されるようになり、病棟内の環境調査を実施して拭き取りによる培養検査をおこなっているが、ESBL 産生菌の検出には至らなかった。2012年4月にはESBL 産生菌の検出が増加した為、病棟で患者のオムツ交換時に看護師、看護助手の手指からの伝播を疑って、業務の際に手指表面と病棟環境、機材などの培養検査を実施したが、この時もESBL 産生菌は検出されていなかった。このことは、当院では接触感染予防を適切に行っている医療従事者ではESBL 産生菌の伝播は少ないことが示唆される。一方、脳神経外科の患者は入院日数も長い場合が多く、治療経過中に抗菌薬を使用する機会も自ずと増していくことで耐性菌の生じる懸念が少なくないと思われる。診療科別の分離件数から明らかなように脳神経外科の分離件数が他科に比較して多かった。しかし、同じように入院日数が長い患者が多い精神科では抗菌薬の使用機会が少なく、ESBL 産生菌の保菌患者が退院することで分離件数が減少していく場合がみられた。

今回、我々はESBL 産生菌率として割合を求めた。検出率について、本邦ではChongらが2003～11年における外来患者のESBL 検出率を調べ、検出率が年々増加し、2011年では外来で検出される大腸菌の14.3%がESBL 産生株であったと報告している<sup>9)</sup>。また、小野寺ら<sup>1)</sup>はESBL 産生菌検出例のなかで外来例が占める割合を2つの病院で比較し、一般病院2.3%に対して大学病院21.9%と施設間での違いを報告している。近年では

院内感染事例からだけでなく、市中感染から検出されることも増加しており、さらなる拡散が懸念されている<sup>10)</sup>。今回の調査では入院・外来患者の区別をつけず、1患者を単年ごとで重複削除して集計している。その理由は外来患者でESBL 産生菌を保菌して入退院を繰り返す症例を少なからず含んでいること、入院の精神科では複数年の長期入院患者を含んでいること等から集計の際に月単位で重複削除処理をすると見かけ上、症例数が増してしまうことがあり、これによる見かけ上の症例数の増加をきたすことを防ぐためである。このことを踏まえて集計した2014年 *E. coli* では14.8%のESBL 産生菌率であり、先の報告に近似していた。*P. mirabilis* での検出率が他の3菌種に比較して非常に高値であり、2005年には既に48.4%であったが、2014年までには14.0%まで低下した。この原因として尿からのESBL 産生 *P. mirabilis* の検出が減少していることが考えられる。すなわち検体別に見ると尿から検出される例が25件から2件までに減少していることが結果に少なからず反映していると推測された。尿から同定が減少している原因に関しては、尿道留置カテーテル使用患者に抗菌薬耐性菌が定着するケースが多く、院内での拡散の原因にもなるために<sup>4)</sup> 今回の調査では明らかに出来ていないが、検出された患者さんの背景との関連性を調べていくことも必要であると考えられる。

ESBL 産生菌の入院時持込み症例が近年に増加していた。これは市中でのESBL 産生菌の増加や西胆振地域その他施設からの紹介受診なども起因していることが示唆される。2012年から地域の感染対策の活動として、「西胆振感染対策地域ネットワーク」が設立されている。この中では抗菌薬適正使用による取り組みについての議論が

なされてきており、地域の医療施設でのESBL産生菌検出状況や保菌状況との関連を探る契機となって施設間の情報共有ができることから広範囲な感染対策を講じられることが期待されている。

## 結 語

当院における基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の検出状況について2005年から2014年の10年間の検査結果から後方視的に調査を行った。

ESBL産生菌は年々増加傾向にあるが、2014年では僅かに前年より減少していた。菌種ごとの変化をみると、2009年を境にして*E. coli*は年々増加し続け、*P. mirabilis*は逆に減少し続けていた。一方、*K. pneumoniae*は2010年に急増後、現在まで高頻度を維持していた。

これからも継続的な調査を行い、感染対策に有用な疫学情報を提示していきたい。

## 文 献

- 1) 小野寺直人, 山田友紀, 櫻井 滋, 鈴木啓二郎, 諏訪部 章: 基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の分離状況 異なる2施設の分離状況の特徴とその要因分析. 日化療会誌 60: 553-559, 2012.
- 2) 室 高広, 北原隆志, 伊東弘樹, 入江利行, 野中敏治, 藤井裕史, 松元一明, 山崎博史, 柳原克紀, 佐々木均: 九州山口地区における基質拡張型 $\beta$ ラクタマーゼ産生菌の検出状況と抗菌薬使用状況に関する合同調査. 環境感染誌 29: 32-40, 2014.
- 3) 幸福知己: ディスク法や特殊ストリップを用いた耐性菌の検出法. 臨と微生物 41: 467-472, 2014.
- 4) 中村竜也, 小松 方, 島川宏一, 末吉範行, 佐藤かおり, 豊川真弘, 西尾久明, 和田恭直, 折田 環, 幸福知己, 坂本雅子, 岡本貴隆, 赤木征宏, 木下承皓: 近畿地区における *Proteus mirabilis* のESBL産生菌分離状況と疫学解析. 感染症誌 80: 231-237, 2006.
- 5) 金森政人, 遠藤英子: 院内感染起因腸内細菌に拡散・伝播するCTX-M型ESBL遺伝子. 杏林医会誌 35: 205-214, 2004.
- 6) 清祐麻紀子, 永田正喜, 永沢善三, 栢森裕三, 康東天, 宮本比呂志: 佐賀県における抗菌薬耐性菌の検出状況とその伝播に関する研究. 臨病理 59: 226-235, 2011.
- 7) 松田啓子, 林 右, 川上小夜子: 当院で分離されたESBL産生の *Proteus mirabilis* について. 第78回北海道臨床衛生検査学会講演集: 67, 2002.
- 8) 石井良和: 基質特異性拡張型 $\beta$ ラクタマーゼ産生菌の基礎. 医のあゆみ 221: 503-506, 2007.
- 9) 吉川晃司, 森武 潤, 鈴木 鑑, 吉良慎一郎, 小出晴久, 清田 浩, 堀 誠治: 尿路由来基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ産生大腸菌の検出状況および薬剤感受性の検討. 日化療会誌 62: 198-203, 2014.
- 10) 中村竜也, 清水千裕, 乾佐知子, 佐野 一, 奥田和之, 中田千代, 藤本弘子, 大倉ひろ枝, 植村芳子, 高橋伯夫: 糞便中のESBL産生腸内細菌スクリーニングの有用性. 日臨微生物誌 19: 230-235, 2009.